

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-169758

(43)公開日 平成9年(1997)6月30日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 07 D 473/16  
A 61 K 31/52  
C 07 D 473/32  
473/40  
// C 07 M 7:00

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

C 07 D 473/16  
A 61 K 31/52  
C 07 D 473/32  
473/40

AD Y

審査請求 未請求 請求項の数13 FD (全23頁)

(21)出願番号 特願平8-274272

(22)出願日 平成8年(1996)9月25日

(31)優先権主張番号 特願平7-294911

(32)優先日 平7(1995)10月18日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000183484

日本製紙株式会社

東京都北区王子1丁目4番1号

(72)発明者 宮脇 正一

山口県岩国市飯田町2-8-1 日本製紙  
株式会社岩国技術研究所内

(72)発明者 藤井 裕二

山口県岩国市飯田町2-8-1 日本製紙  
株式会社岩国技術研究所内

(72)発明者 小島 銳士

山口県岩国市飯田町2-8-1 日本製紙  
株式会社岩国技術研究所内

(74)代理人 弁理士 滝田 清暉

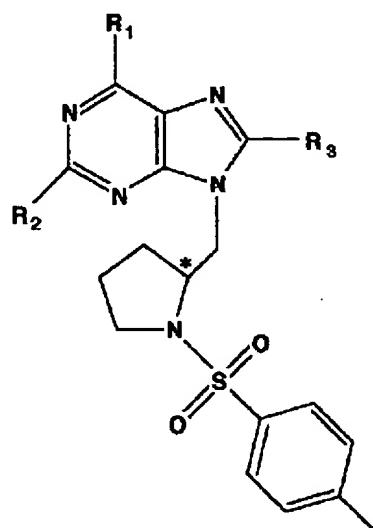
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規なプリンヌクレオシド誘導体、その製造方法、及びそれを用いた抗ウイルス剤

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 抗ウイルス効果を有する新規なプリンヌクレオシド誘導体、及びその製造方法、並びに、それを有効成分として含有してなる抗ウイルス剤を提供する。

【解決手段】 下記式で表されたプリンヌクレオシド誘導体、又は、その塩及びそれを有効成分とする抗ウイルス剤。

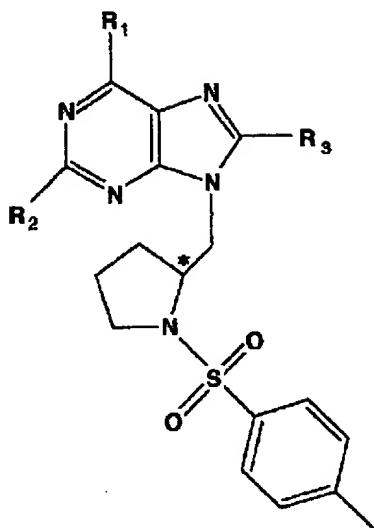


[式中、R<sub>1</sub> は水素原子、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子、メトキシ基、R<sub>2</sub> は水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、R<sub>3</sub> は水素原子、アミノ基の何れかを表わす。]

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化1で表されたプリンヌクレオシド誘導体、又は、その塩。

## 【化1】



但し、式中のR<sub>1</sub>は水素原子、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子、又はメトキシ基、R<sub>2</sub>は水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、R<sub>3</sub>は水素原子、又はアミノ基を表わす。また、式中の＊は不斉炭素を表わす。

【請求項2】 プリンヌクレオシド誘導体が(士)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニル-2-メチル)一ブリンである、請求項1に記載されたプリンヌクレオシド誘導体、又は、その塩。

【請求項3】 プリンヌクレオシド誘導体が(S)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニル-

2-メチル)一ブリンである、請求項2に記載されたプリンヌクレオシド誘導体、又は、その塩。

【請求項4】 プリンヌクレオシド誘導体が(士)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニル-2-メチル)一ブリンである、請求項1に記載されたプリンヌクレオシド誘導体、又は、その塩。

【請求項5】 プリンヌクレオシド誘導体が(S)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニル-2-メチル)一ブリンである、請求項4に記載されたプリンヌクレオシド誘導体、又は、その塩。

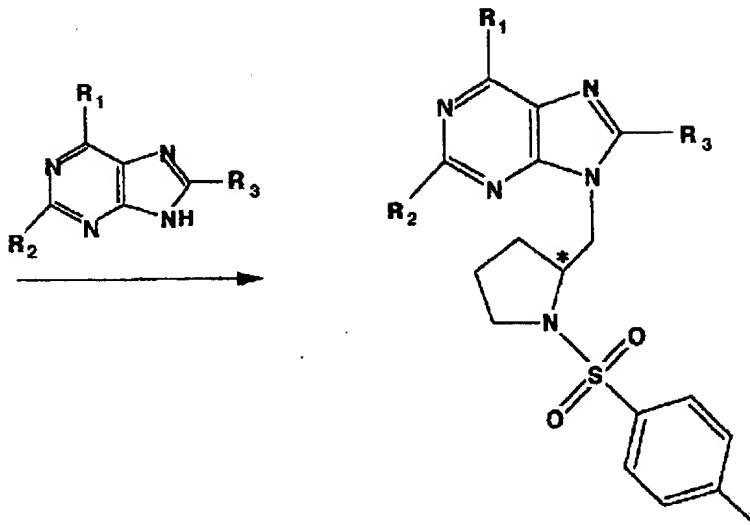
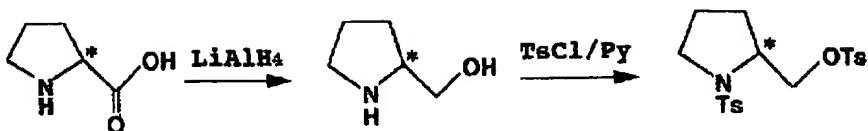
【請求項6】 請求項1に記載されたプリンヌクレオシド誘導体及びその塩の中から選択された少なくとも1種、並びに、少なくとも1種の製薬上容認しうる担体からなる抗ウイルス剤。

【請求項7】 請求項1に記載されたプリンヌクレオシド誘導体及びその塩の中から選択された少なくとも1種、並びに、少なくとも1種の製薬上容認しうる担体からなる抗レトロウイルス剤。

【請求項8】 請求項1に記載されたプリンヌクレオシド誘導体及びその塩の中から選択された少なくとも1種、並びに、少なくとも1種の製薬上容認しうる担体からなる抗HIV剤。

【請求項9】 ブロリン、プリン誘導体、及びバラトルエンスルホニルクロライドを原料として用い、下記化2で表される工程によって合成することを特徴とする、請求項1に記載されたプリンヌクレオシド誘導体の製造方法。

## 【化2】



但し、式中のR<sub>1</sub>は水素原子、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子、又はメトキシ基、R<sub>2</sub>は水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、R<sub>3</sub>は水素原子、又はアミノ基を表わす。また、式中の＊は不斉炭素を表わす。

【請求項10】 プリン誘導体が2,6-ジアミノプリンである、請求項9に記載された、(S)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリンの製造方法。

【請求項11】 ブロリンがL-ブロリンである、請求項10に記載された、(S)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリンの製造方法。

【請求項12】 プリン誘導体が2-アミノプリンである、請求項9に記載された、(S)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリンの製造方法。

【請求項13】 ブロリンがL-ブロリンである、請求項12に記載された、(S)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリンの製造方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は抗ヒト免疫不全ウイ

ルスを始めとする抗ウイルス剤として有効な新規化合物に関し、特に新規なプリンヌクレオシド誘導体又はその塩、それらの製造方法、並びにそれを有効成分とする抗ウイルス剤に関する。

#### 【0002】

【従来の技術】 後天性免疫不全症候群（以下AIDSと略記）の患者は、世界的な増加傾向にある。特に東南アジア地域を中心とするアジアにおいては、AIDSの原因であるヒト免疫不全ウイルス（以下HIVと略記）の感染爆発状態にあり、今後AIDS患者はこれらの地域を中心に急増すると考えられる。

【0003】 それに対して、我が国では、抗HIV効果を有するAIDS治療薬、又はAIDS予防薬として、核酸系化合物のジドチミジン（以下AZTと略記）、2',3'-ジデオキシチジン（以下ddCと略記）、及び、2',3'-ジデオキシイノシン（以下dDIと略記）の3種類が認可を受けているに過ぎない。これらの核酸系薬物は、HIVのライフサイクルにおける逆転写過程に作用することにより抗HIV活性を発揮するものと考えられている。

【0004】 しかしながら、これらの認定薬物は強い抗ウイルス活性を示すものの、強度の副作用等により、長期にわたる連続投与が不可能になる等の問題があつた。

また、長期間投与された患者から薬剤耐性株が検出されたために、抗ウイルス剤の効果を持続させつつ患者に投与し続けることは、臨床学的にも非常に困難な状況となってきた。

【0005】また、発症予防の目的には、ワクチンを使用することが考えられるが、HIVの外被上の抗原性蛋白質が突然変異によって変化するために、効果的なワクチンの開発が困難であるという状況にある。従って、抗HIVを始めとする抗ウイルス活性に優れると共に低毒性である新規抗ウイルス剤、あるいは斯る抗ウイルス剤となりうるリード化合物を探索・提供することは、AIDSを始めとするウイルス病の治療または予防をより効果的なものとするために、緊急かつ重要な課題となっている。

#### 【0006】

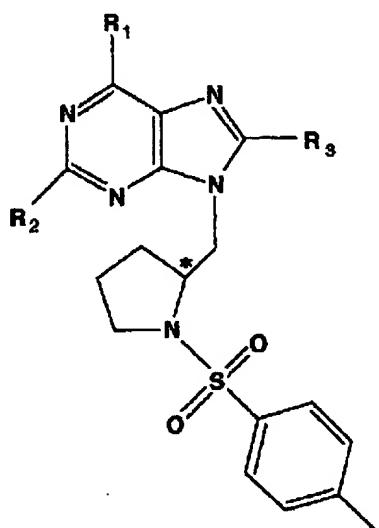
【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、強力な電気陰性基であるスルホニル基を有した、アミノ酸誘導体とプリン誘導体とがカップリング反応してなる構造を基本骨格とする新規なプリンスクレオシド誘導体が、生理環境下に優れた抗ウイルス活性を有することを見い出し、本発明に到達した。

【0007】従って、本発明の第一の目的は、抗ウイルス効果を有する新規なプリンスクレオシド誘導体を提供することにある。本発明の第二の目的は、抗ウイルス効果を有するプリンスクレオシド誘導体の新規な製造方法を提供することにある。本発明の第三の目的は、新規なプリンスクレオシド誘導体を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤を提供することにある。

#### 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の上記の諸目的は、下記化3で表されたプリンスクレオシド誘導体、又は、その塩、及び、その製造方法、並びにそれを有効成分とする抗ウイルス剤によって達成された。

#### 【化3】

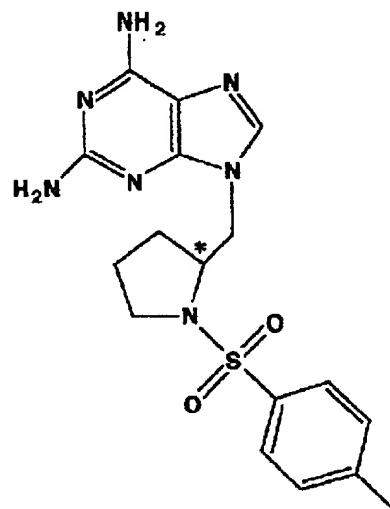


但し、式中のR<sub>1</sub>は水素原子、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子、又はメトキシ基、R<sub>2</sub>は水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、R<sub>3</sub>は水素原子、又はアミノ基を表わす。また、式中の＊は不斉炭素を表わす。

【0009】本発明の新規なプリンスクレオシド誘導体は、置換基R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>によって異なる抗ウイルス効果を示す。R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が前記条件を満たす限りプリン誘導体の種類は特に限定されることなく、いずれにおいても抗HIV効果が確認された。本発明の誘導体の主な具体例を以下に列挙する。

【0010】1. 化4で表された(士)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一プリン(DASP)。

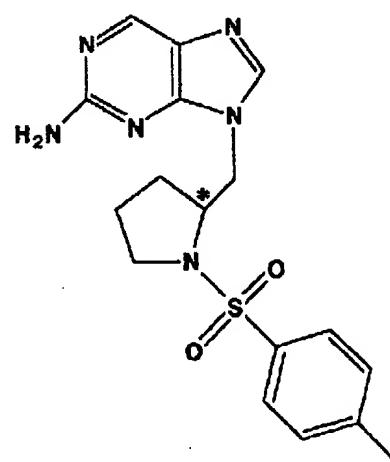
#### 【化4】



【0011】但し、式中の＊は不斉炭素を表わす。

2. 化5で表された(士)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一プリン。

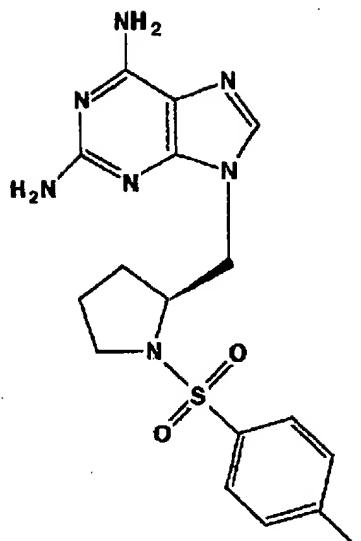
#### 【化5】



但し、式中の＊は不斉炭素を表わす。

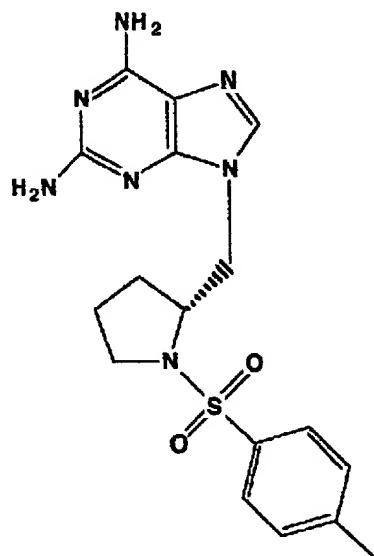
【0012】3. 化6で表された(S)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一プリン。

【化6】



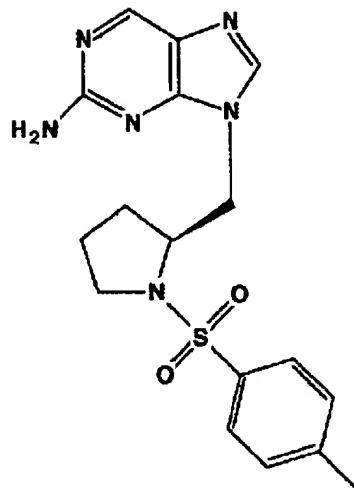
【0013】4. 化7で表された(R)-2,6-ジアミノ-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)アブリン。

【化7】



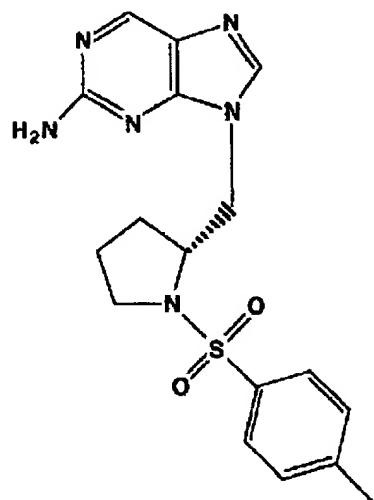
【0014】5. 化8で表された(S)-2-アミノ-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)アブリン(MASP)。

【化8】



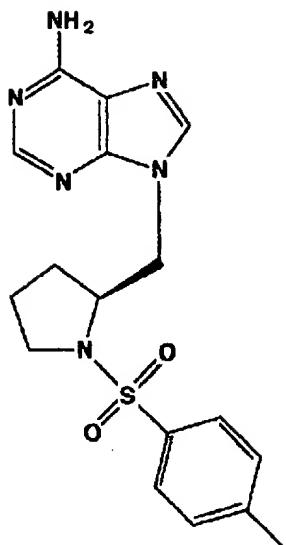
【0015】6. 化9で表された(R)-2-アミノ-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)アブリン(MASP)。

【化9】



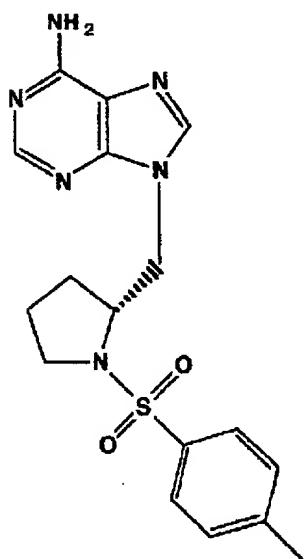
【0016】7. 化10で表された(S)-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)アブシン。

【化10】



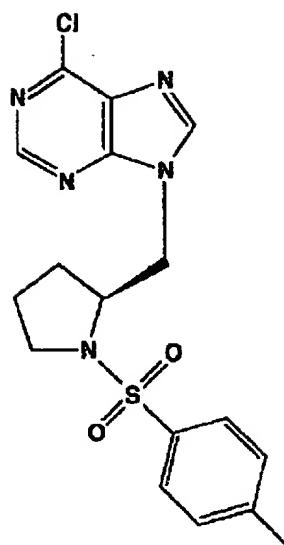
【0017】8. 化11で表された(R)-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)アデニン。

【化11】



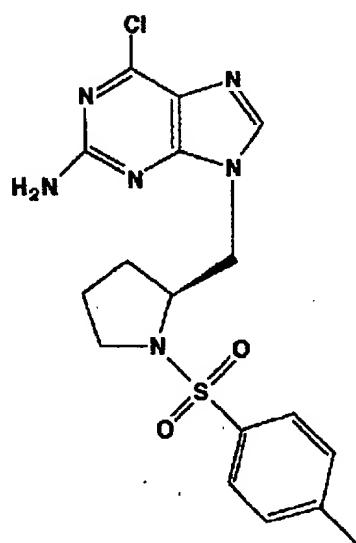
【0018】9. 化12で表された(S)-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)アブリン。

【化12】



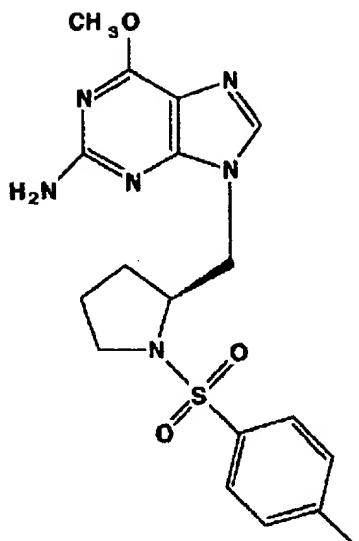
【0019】10. 化13で表された(S)-2-アミノ-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)アブリン。

【化13】



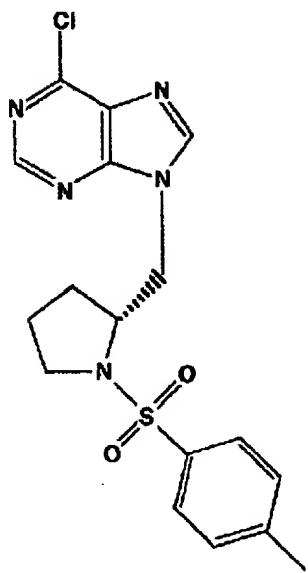
【0020】11. 化14で表された(S)-2-アミノ-6-メトキシ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)アブリン。

【化14】



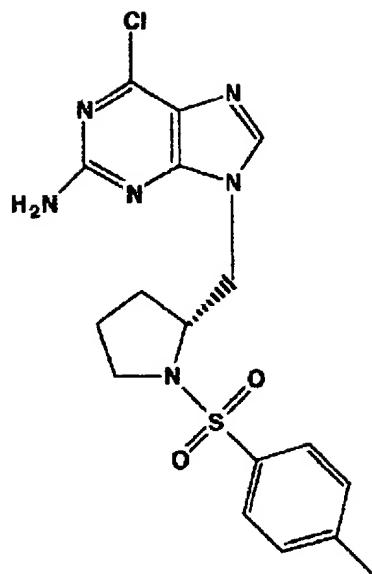
【0021】12. 化15で表された(R)-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一ブリン。

【化15】



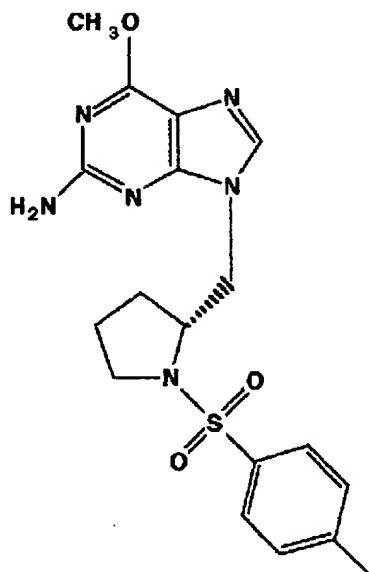
【0022】13. 化16で表された(R)-2-アミノ-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一ブリン。

【化16】



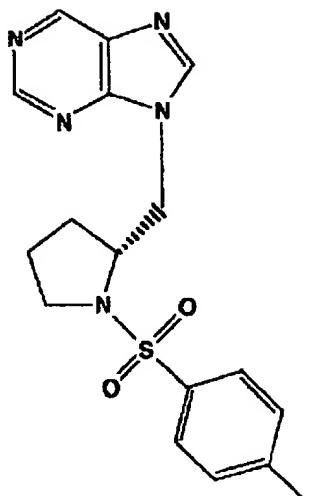
【0023】14. 化17で表された(R)-2-アミノ-6-メトキシ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一ブリン。

【化17】



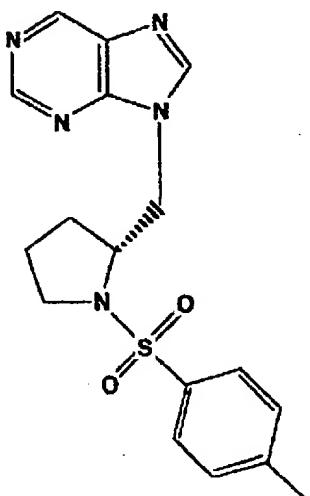
【0024】15. 化18で表された(S)-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一ブリン。

【化18】



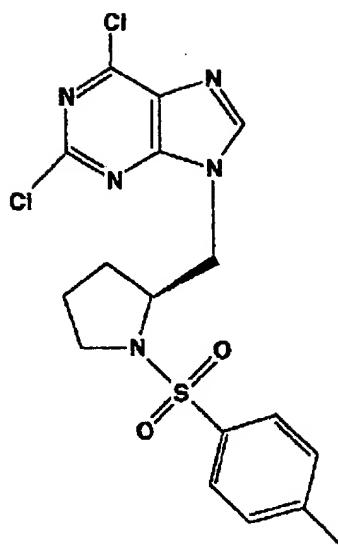
【0025】16. 化19で表された(R)-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一ブリン。

【化19】



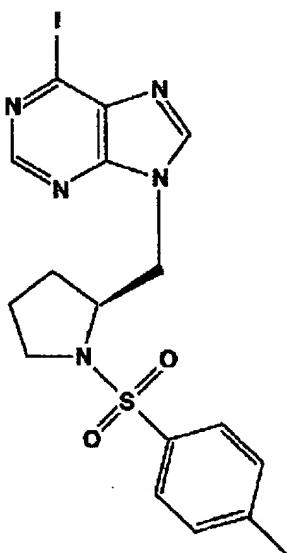
【0026】17. 化20で表された(S)-2,6-ジクロロ-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一ブリン。

【化20】



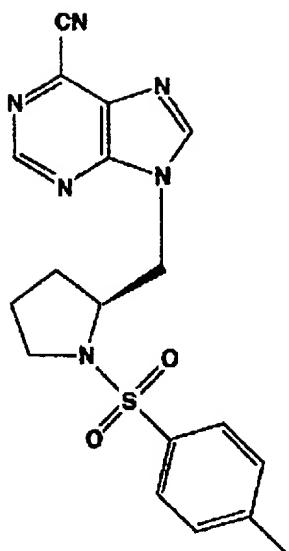
【0027】18. 化21で表された(S)-6-ヨード-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一ブリン

【化21】

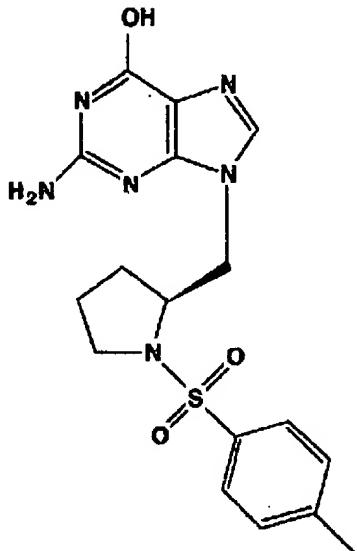


【0028】19. 化22で表された(S)-6-シアノ-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一ブリン。

【化22】

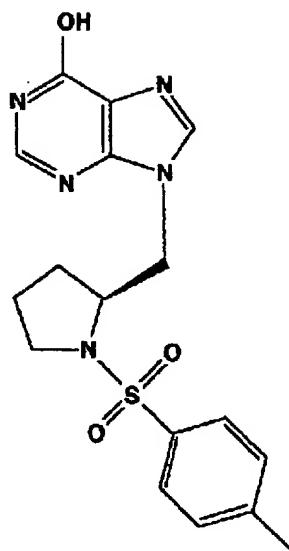


【0030】21. 化24で表された(S)-2-アミノ-6-ヒドロキシ-9-(N-パラトルエンスルホニル-L-プロリジニル-2-メチル) -2ブリン  
【化24】



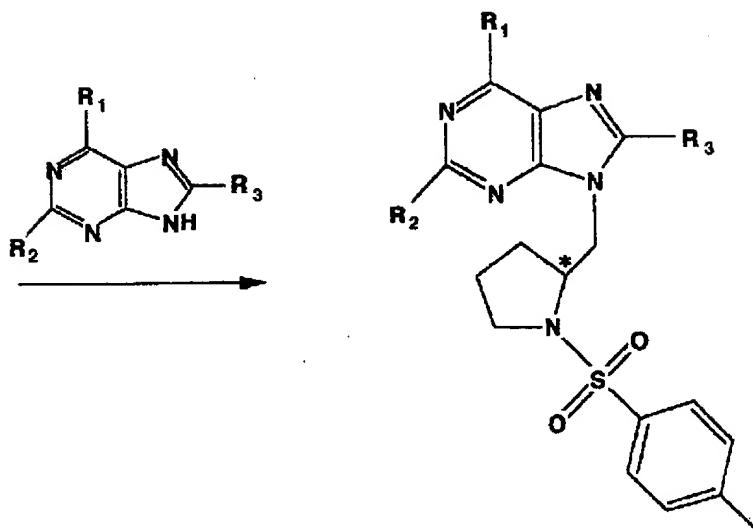
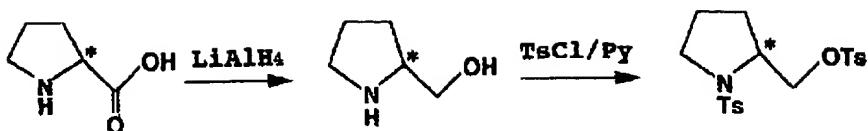
【0029】20. 化23で表された(S)-6-ヒドロキシ-9-(N-パラトルエンスルホニル-L-プロリジニル-2-メチル) -2ブリン。

【化23】



【0031】本発明の新規なプリンスクレオシド誘導体のいずれも、核酸塩基であるプリン誘導体とアミノ酸であるプロリンを原料として、下記化25で表された3つの工程に従って製造される。

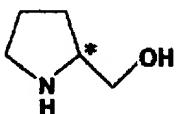
【化25】



但し、式中の＊は不斉炭素を表わす。

【0032】本発明の製造方法における第1工程は、原料化合物であるプロリンのカルボキシル基を、還元剤により下記化26で表される化合物に還元する工程である。尚、ここで用いるプロリンは、得ようとするブリヌクレオシド誘導体によって、D-プロリン又はL-プロリンの何れかを選択する。

#### 【化26】



但し、式中の＊は不斉炭素を表わす。

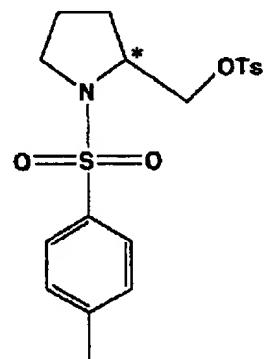
【0033】本工程における還元剤は、公知のものの中から適宜選択することができるが、特に水素化リチウムアルミニウム( $\text{LiAlH}_4$ )を使用することが好ましい。還元剤の使用量は、プロリン1モルに対して1.5~2.0モルであることが好ましい。

【0034】反応用溶媒は、還元反応に適した溶媒であれば特に限定されないが、本発明においては、特に脱水テトラヒドロフランを使用することが好ましい。また、還元反応は、窒素雰囲気下で加熱還流して行うことが好ましい。還元反応によって得られた前記化26で表される生成物は、特に精製することなく、次の工程の原料と

して用いることができる。

【0035】本発明の製造方法における第2工程はトシリ化反応であり、前記化26で表された化合物のアミノ基及び一級アルコール性水酸基を、バラトルエンスルホニル基の保護基によって保護し、下記化27で表された化合物を得る工程である。

#### 【化27】



但し、式中のTsはバラトルエンスルホニル基を表わし、＊は不斉炭素を表す。

【0036】ここで行うトシリ化反応は常法に従えばよく、例えは、脱水ビリジンを溶媒として用い、0℃で窒素雰囲気下、前記化26で表された化合物のアミノ基及び一級アルコール性水酸基をp-トルエンスルホニル化し、得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー等で単離することにより、前記化27で表される化合物を得ることができる。なお、塩化p-トルエンスルホニルの使用量は前記化26で表された化合物1モルに対して2.2~4.0モルであることか好ましい。

【0037】本発明の製造方法における第3工程は、得られた前記化27で表される化合物とプリン誘導体をカップリングさせることによって、本発明のプリンヌクレオシド誘導体を得る工程である。ここでいうカップリング反応は常法に従えばよく、例えは、脱水ジメチルホルムアミド(DMF)溶媒中、窒素雰囲気下で、上記プリン誘導体と等モルの18-クラウン-6、及び、2倍モルのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を加え、30~60分間室温で攪拌した後、前記化27で表された化合物の脱水DMF溶液を滴下し、得られた混合液を80°Cで一晩攪拌する。

【0038】得られた化合物は、ヌクレオシドの単離精製に使用されている通常の方法を適宜組み合わせて分離精製することができる。例えは、分離精製方法として、溶媒を留去した後、エタノール等の適当な溶媒から結晶化させたり、凍結乾燥する方法が挙げられる。また、これらの方においては、必要に応じてイオン交換樹脂等のイオン交換カラムクロマトグラフィーや活性炭等の吸着カラムクロマトグラフィー等を組み合わせることにより、生成物を得ることもできる。

【0039】次に、本発明のプリンヌクレオシド誘導体の製造方法を、(土)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリン、(土)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリン、(S)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリン、及び、(S)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリンの製造方法を例示することによって、更に詳細に説明する。

【0040】先ず、原料として用いるD-及びL-プロリンのカルボキシル基を、還元剤により前記化26で表された化合物に還元し、次いで、得られた還元後の化合物のアミノ基及びアルコール性水酸基を、保護基であるバラトルエンスルホニル基で保護する。最後に、保護された化合物を2,6-ジアミノブリンとカップリング反応させることにより、(土)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリンが得られる。

【0041】また、最後のカップリング反応における、2,6-ジアミノブリンを2-アミノブリンに代えれば、(土)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリンが得られる。なお、原料として、D-及びL-プロリンの混合物をL-プロリンのみとした上で上記の工程を経れば、それぞれ(S)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリン、及び、(S)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチ

ル)-ブリンを得ることができる。

【0042】一般に、抗ウイルス剤の毒性はCC<sub>50</sub>値(50%細胞毒性濃度; 値が大きいほど、毒性が低いことを示す)で、また、その活性はEC<sub>50</sub>値(ウイルスの50%を抑制する薬剤の有効濃度; 値が小さいほど、活性が高いことを示す)で表すことができる。更に、抗ウイルス活性と毒性の両者を加味した指標として、下記の式で表されるSI値を挙げることができる。

$$SI = CC_{50} \text{ 値} / EC_{50} \text{ 値}$$

上記のSIは治療係数と称されるものであり、値が大きいほど抗ウイルス剤として優れていることを意味する。

【0043】本発明のプリンヌクレオシド誘導体は、一般に知られている核酸系の抗ウイルス剤、例えは、HIVに対する前記ddI、ジデオキシアデノシン(ddA)、或いはヘルベスウイルスに対するアシクロビル等の様に、部分構造としてのプリン塩基を有しているという共通点を持っている。しかしながら、本発明のプリンヌクレオシド誘導体は、ddIやddAなどに見られるような核酸部分としてのジデオキシリボースや、アシクロビル等に見られる疑似糖である2-ヒドロキシエトキシメチル基などのよう、細胞内でリン酸化される水酸基を有していない。

【0044】従って、本発明のプリンヌクレオシド誘導体のすべてが、細胞毒性が低い(最も高くてもCC<sub>50</sub>値が20μg/ミリリットルに過ぎない)上、抗ウイルス活性及び細胞死阻止効果を有する。その中でも特に優れた効果を有するのは、下記4種類のプリンヌクレオシド誘導体である。それらのEC<sub>50</sub>値はそれぞれ13.5μg/ミリリットル、6.1μg/ミリリットル、12.8μg/ミリリットル、及び5.9μg/ミリリットルという低い値である。

【0045】1. (土)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリン。

2. (S)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリン。

3. (土)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリン。

4. (S)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)-ブリン。

【0046】更に、本発明のプリンヌクレオシド誘導体の作用機構は、従来の抗ウイルス剤とは異なるので、従来から知られている核酸系抗ウイルス剤やプロテアーゼ阻害剤などを本発明のプリンヌクレオシド誘導体と併用して、特に抗HIV及びエイズ関連症候群(ARC)の治療に対して、より高い効果を発揮させることができると。

【0047】臨床において、断る効果を十分に引き出すためには、医療上便利に利用できるように、特に抗ウイルス活性を有する上記した4種類のプリンヌクレオシド

誘導体を始め、本発明の何れかのプリンヌクレオシド誘導体を、生理学上容認しうる塩に合成して使用すれば良い。ここでいう塩は、適当な塩基から導かれる塩であれば良く、例えば、アルカリ金属（ナトリウム等）塩、アルカリ土類金属（マグネシウム等）塩、及びアンモニウム塩、並びに、 $NX^{4+}$ （XはC<sub>1-4</sub>のアルキル）で表される第4級アンモニウム塩が挙げられる。尚、生理学上容認されていない陰イオンをもつ塩も、生理学上容認しうる塩の製法に有用な中間体として、または、非治療薬として細胞系外での研究に使用することができる。尚、本発明のプリンヌクレオシド誘導体の塩に包含される。

【0048】本発明のプリンヌクレオシド誘導体は、1種又は2種以上をウイルス感染症の治療又は予防のために単独で用いることもできるが、1種以上の製薬上容認しうる担体、及び／又は、他の治療成分と共に、医薬品製剤として提供することもできる。担体は、製剤中の他の成分と融和し、被投薬者に対して有害でないという意味で容認しうるものでなければならない。

【0049】本発明のプリンヌクレオシド誘導体を他の治療成分と共に提供する場合とは、例えばヒト免疫欠損ウイルス（HIV）感染症の治療に使用される3'-デオキシー3'-アジドチミジン（ジドブシン）或いは2',3'-ジデオキシノシン、2',3'-ジデオキシアデノシン等の2',3'-ジデオキシヌクチオシド類、HIVのプロテアーゼインヒビター類、インターフェロン、例えばCD4等の可溶性タンパク質、或いは、例えば鎮痛剤又は解熱剤等の他の薬剤と共に本発明のプリンヌクレオシド誘導体を投与する場合である。

【0050】本発明の抗ウイルス剤は、調剤分野でよく知られている公知の方法により調製され、単位剤形として提供される。上記の調製方法は、活性成分を、少なくとも1種の付属成分を構成する担体と一緒にする工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を液体及び／又は微粉砕固体と均一且つ緊密に混合した後、必要に応じて生成物を成形することにより製造される。

【0051】経口投与に適した本発明の抗ウイルス剤は、個々の単位、例えば各々が所定量の活性成分を含むカプセル錠剤として、粉末または顆粒として、水性液または非水性液若しくは懸濁液として、或いは水中油型乳濁液若しくは油中水型乳濁液として提供される。活性成分は丸薬或いはペーストとしても提供でき、リボソーム内に含めることのできる錠剤は、適宜、1種以上の付属成分と圧縮または成形することにより製造できる。

【0052】本発明の抗ウイルス剤は、ヒトを含む哺乳動物（以下「被投薬者」）に対して、口内、舌下を含む経口、及び、直腸、鼻、膣、皮膚下、筋肉内、静脈内等の非経口経路の何れかによって投与される。投与経路は、例えば被投薬者の年齢、体重、性別、治療すべき症状の性質、及びその軽重等に応じて適宜選ばれる。

【0053】ウイルス性感染症の治療または予防に要す

る本発明のプリンヌクレオシド誘導体の使用量は、例えば治療すべき症状の軽重や被投薬者の年齢等の幾つかの因子によって左右される。しかしながら、一般には、各症状に対して適した有効量は、体重1キログラム当たり1～200mg／日の範囲内、特に、体重1キログラム当たり10～100mg／日の範囲とすることが好ましい。

【0054】この有効量を2回、3回、4回またはそれ以上に分割した小容量を、1日を通じて適当な間隔で投与することもできる。これらの投与は、100から600mgの本発明の抗ウイルス剤を含む単位剤形として投与しても良いが、有効量を連続点滴として投与することも可能である。

#### 【0055】

【発明の実施の形態】本発明のプリンヌクレオシド誘導体は、還元されたプロリンのアミノ基及び1級アルコール基をバラトルエンスルホニル基等で保護して得られた化合物を、プリン誘導体とカップリング反応させることによって合成され、抗ウイルス剤として有効である。

#### 【0056】

【発明の効果】本発明のプリンヌクレオシド誘導体は、強力な電気陰性基であるスルホニル基をその分子内に有するため、核酸塩基を部分構造として持ちながら、一般的の核酸系抗ウイルス剤に見られるようなリボース、デオキシリボース、ジデオキシリボースなどの糖部分を有しない、全く新しい構造を有する物質である。従って、従来の抗ウイルス剤とは異なった作用機作によってHIVの感染を防げることができ、ウイルスの治療または発症予防に使用することができる。

#### 【0057】

【実施例】以下、本発明を実施例によって更に詳述するが、本発明はこれによって限定されるものではない。又、特に断らない限り、以下に記載する「%」は「重量%」を意味する。

#### 【0058】実施例1.

##### [(S)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)ーブリン]の製造：

1. (S)-2-ヒドロキシピロリジンの合成（第1製造工程）：6.0g(156ミリモル)のLiAlH<sub>4</sub>（リチウムアルミニウムハイドライド）を500ml容の三つ口丸底フラスコに入れ、脱水テトラヒドロフラン（最大含水量は0.005%）を250ml加え、15分間オイルバス中で加熱還流した後、8.9g(100ミリモル)のL-プロリンを約0.2gずつゆっくりと加えた。添加終了後、更に1時間還流した。

【0059】薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いて反応が完了していることを確認した後、加熱をやめ、2.8g/11mlの水酸化カリウム水溶液を20分掛けてゆっくりと滴下し、更に25分間還流した後直ちに吸引漏過した。得られた濾液を30°Cで減圧濃縮した

後、真空乾燥したところ、薄黄色のオイル上物質が得られた。その収率は90%で、移動率( $R_f$  値)は0.47(n-ブタノール:酢酸:水=6:2:2)であった。また、表1に示された該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。

## 【0060】

## 【表1】

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta (\text{ppm})$	$^{13}\text{C-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta (\text{ppm})$
1.33-1.42 (1H, m, Hc)	25.27 (Cd)
1.70-1.76 (2H, m, Hd)	28.19 (Cc)
1.82-1.90 (1H, m, Hc)	46.13 (Ce)
2.76-2.88 (2H, m, He)	59.70 (Cb)
3.12-3.19 (1H, m, Hb)	65.28 (Ca)
3.47-3.54 (2H, m, Ha)	
4.85 (1H, s, Hf)	

【0061】2. (S)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルビロリジンの合成(第2製造工程)：2.0g(20ミリモル)の(S)-2-ヒドロキシビロリジンを100ml容の三つ口丸底フラスコに入れ、脱水ビリジン(最大含水量は0.005%)を10ml加え、0℃でしばらく攪拌した。次に、塩化p-トルエンスルホニル11.7g(62ミリモル)/20ml脱水ビリジン溶液を滴下した後、30分間0℃下で攪拌した。

【0062】薄層クロマトグラフィー(TLC)を用いて反応が完了していることを確認した後、反応溶液を冰水に加え、酢酸エチルで抽出した。ビリジンを1N-HClで抽出除去し、30℃で減圧濃縮した後、分取TLC(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)により精製したところ、白色の結晶が得られた。その収率は85%で、移動率( $R_f$  値)は0.31(酢酸:n-ヘキサン=1:3)であった。また、表2に示された該化合物のNMR測定結果によって、その構造式が確認された。

## 【0063】

## 【表2】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm})$	$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm})$
1.50-1.63 (2H, m, Hc)	21.45 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.73-1.83 (2H, m, Hd)	21.60 (Ph-CH <sub>3</sub> )
2.40 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	23.70 (Cc)
2.45 (3H, s, Ph-H <sub>3</sub> )	28.46 (Cd)
3.01-3.07 (1H, m, He)	49.34 (Ce)
3.35-3.41 (1H, m, He)	57.64 (Cb)
3.69-3.74 (1H, m, Hb)	71.52 (Ca)
3.96-4.00 (1H, m, Ha)	121.47 (Ph-C)
4.25-4.29 (1H, m, Ha)	127.91 (Ph-C)
7.30-7.82 (8H, d, Ph-H)	129.83 (Ph-C) 130.01 (Ph-C) 132.55 (Ph-C) 133.36 (Ph-C) 143.95 (Ph-C) 145.12 (Ph-C)

【0064】3. (S)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニル-2-メチル)一ブリンの合成(第3製造工程)：80.3mg(0.54ミリモル)の2,6-ジアミノブリン、145.7mg(1.06ミリモル)のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、及び131mg(0.50ミリモル)の18-クラウン-6を、50ml容の三つ口丸底フラスコに入れ、脱水N,N-ジメチルホルムアミド(以下DMFと略す)(最大含水量は0.005%)を10ml加え、窒素雰囲気下の室温で1時間攪拌し、(S)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルビロリジン205.5mg(0.50ミリモル)/5ml DMF溶液を室温下で滴下した後、80℃で2時間攪拌した。

【0065】薄層クロマトグラフィー(TLC)により反応が完了していることを確認した後、ガラス管蒸留装置により溶媒を留去し、分取TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH=9:1)により精製した。その収率は61.2%で、移動率( $R_f$  値)は0.69(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH=9:1)であった。また、表3に示された該化合物のNMR測定結果によって、その構造式が確認された。尚、該化合物の旋光度[ $\alpha$ ]<sup>25</sup>は-91.0°(C=1.0, MeOH)で、FAB-MASSの値はそれぞれ388(M+1)と386(M-1)であった。

## 【0066】

## 【表3】

<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
1.23-1.26 (1H, m, Hd)	21.51 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.30-1.33 (1H, m, Hd)	23.76 (Cd)
1.52-1.55 (1H, m, Hc)	29.02 (Cc)
1.78-1.81 (1H, m, Hc)	47.13 (Ca)
2.41 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	49.52 (Ce)
3.02-3.04 (1H, m, He)	59.56 (Cb)
3.27-3.32 (1H, m, He)	127.61 (Ph-C)
3.85-3.88 (1H, m, He)	129.85 (Ph-C)
4.26-4.39 (2H, m, Ha)	133.43 (Ph-C)
5.32 (2H, s, NH <sub>2</sub> )	143.95 (Ph-C)
6.45 (2H, s, NH <sub>2</sub> )	113.75 (Purine-C)
7.31-7.33 (2H, t, Ph-H)	138.97 (Purine-C)
7.73-7.76 (3H, m, Purine-H, Ph-H)	152.32 (Purine-C) 156.27 (Purine-C) 160.26 (Purine-C)

## 【0067】実施例2.

## 〔(R)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)一ブリン〕の製造：

1. (R)-2-ヒドロキシビロリジンの合成（第1製造工程）：原料のL-プロリンをD-プロリンに代えた他は、実施例1の第1工程と全く同様にして、薄黄色でオイル状の(R)-2-ヒドロキシビロリジンを合成した。尚、その収率は9.0%で、移動率（R<sub>z</sub> 値）は0.47 (n-ブタノール：酢酸：水=6:2:2) であった。又、上記精製物の構造式を確認するために測定した<sup>1</sup>H-NMR (δ (ppm) / D<sub>2</sub>O) 及び<sup>13</sup>C-NMR (δ (ppm) / D<sub>2</sub>O) の結果は、実施例1の第1工程で得られた(S)-2-ヒドロキシビロリジンの結果と全く同じであった。

【0068】2. (R)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルビロリジンの合成（第2製造工程）：原料の(S)-2-ヒドロキシビロリジンを(R)-2-ヒドロキシビロリジンに代えた他は、実施例1の第2製造工程と全く同様にして、白色結晶の(R)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルビロリジンを合成した。尚、その収率は77.3%で、移動率（R<sub>z</sub> 値）は0.31 (酢酸：n-ヘキサン=1:3) であった。また、上記精製物の構造式を確認するために測定した<sup>1</sup>H-NMR (δ (ppm) / CDCl<sub>3</sub>) 及び<sup>13</sup>C-NMR (δ (ppm) / CDCl<sub>3</sub>) の結果は、実施例1の第2製造工程で得られた(S)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルビロリジンの結果と全く同じであった。

【0069】3. (R)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)一ブリンの合

成（第3製造工程）：原料の(S)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルビロリジンを(R)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルビロリジンに代えた他は、実施例1の第3製造工程と全く同様にして(R)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は57.2%、移動率（R<sub>z</sub> 値）は0.69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH=9:1)、該化合物の旋光度 [α]<sup>25</sup> は+91.7° (C=1.0, MeOH)、更にFAB-MASSの値はそれぞれ388(M+1)及び386(M-1)であった。

## 【0070】実施例3.

## 〔(土)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)一ブリン〕の製造：

1. (土)-2-ヒドロキシビロリジンの合成（第1製造工程）：原料のL-プロリンを(土)-D, L-プロリンに代えた他は、実施例1の第1製造工程と全く同様にして、薄黄色でオイル状の(土)-2-ヒドロキシビロリジンを合成した。尚、その収率は87%で、移動率（R<sub>z</sub> 値）は0.47 (n-ブタノール：酢酸：水=6:2:2) であった。

【0071】2. (土)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルビロリジンの合成（第2製造工程）：原料の(S)-2-ヒドロキシビロリジンを(土)-2-ヒドロキシビロリジンに代えた他は、実施例1の第2製造工程と全く同様にして、白色結晶の(土)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルビロリジンを合成した。尚、その収率は70.0%で、移動率（R<sub>z</sub> 値）は0.31 (酢酸：n-ヘキサン=1:3) であった。

【0072】3. (土)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)一ブリンの合成（第3製造工程）：原料の(S)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルビロリジンを(土)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルビロリジンに代えた他は、実施例1の第3製造工程と全く同様にして、(土)-2,6-ジアミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニル-2-メチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は52.0%、移動率（R<sub>z</sub> 値）は0.69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH=9:1) で、FAB-MASSの値は388(M+1)であった。

## 【0073】実施例4.

## 〔(土)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニル-ビロリジニルメチル)一ブリン〕の製造：

1. (土)-2-ヒドロキシビロリジンの合成（第1製造工程）：原料のL-プロリンを(土)-D, L-プロリンに代えた他は、実施例1の第1製造工程と全く同様にして、薄黄色でオイル状の(土)-2-ヒドロキシビロリジンを合成した。尚、その収率は92%で、移動率（R<sub>z</sub> 値）は0.47 (n-ブタノール：酢酸：水=6:2:2) であった。

【0074】2. (土) -N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルピロリジンの合成(第2製造工程)：原料の(S)-2-ヒドロキシピロリジンを(土) -2-ヒドロキシピロリジンに代えた他は、実施例1の第2製造工程と全く同様にして、白色結晶の(土) -N-バラトルエンスルホニルオキシメチルピロリジンを合成した。尚、その収率は80.0%で、移動率( $R_f$  値)は0.31(酢酸:n-ヘキサン=1:3)であった。

【0075】3. (土) -2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルピロリジニルメチル) -ブリンの合成(第3製造工程)：原料の80.3mg(0.54ミリモル)の2,6-ジアミノブリンを72.5mg(0.54ミリモル)の2-アミノブリンに代え、第2製造工程で得られた(土) -N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルピロリジンを用いた他は、実施例1の第3製造工程と全く同様にして、(土) -2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルピロリジニル-2-メチル) -ブリンを精製した。尚、その収率は55.0%、移動率( $R_f$  値)は0.78( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=9:1$ )で、FAB-MASSの値は374(M+1)であった。

#### 【0076】実施例5.

[(S)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルピロリジニルメチル)-ブリン] の製造：

1. (S)-2-ヒドロキシピロリジンの合成(第1製造工程)：実施例1の第1製造工程と全く同様にして、薄黄色でオイル状の(S)-2-ヒドロキシピロリジンを合成した。尚、その収率は90%で、移動率( $R_f$  値)は0.47(n-ブタノール:酢酸:水=6:2:2)であった。また、上記精製物の構造式を確認するために測定した<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$ (ppm)/D<sub>2</sub>O)及び<sup>13</sup>C-NMR( $\delta$ (ppm)/D<sub>2</sub>O)の結果は、実施例1の第1製造工程で得られた(S)-2-ヒドロキシピロリジンの結果と全く同じであった。

【0077】2. (S)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルピロリジンの合成(第2製造工程)：実施例1の第2製造工程と全く同様にして、白色結晶の(S)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルピロリジンを合成した。尚、その収率は85.0%で、移動率( $R_f$  値)は0.31(酢酸:n-ヘキサン=1:3)であった。また、上記精製物の構造式を確認するために測定した<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$ (ppm)/CDCl<sub>3</sub>)及び<sup>13</sup>C-NMR( $\delta$ (ppm)/CDCl<sub>3</sub>)の結果は、実施例1の第2製造工程で得られた(S)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルピロリジンの結果と全く同じであった。

【0078】3. (S)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルピロリジニル-2-メチル) -ブリンの合成(第3製造工程)：原料の80.3mg(0.54ミリモル)の2-

6-ジアミノブリンを72.5mg(0.54ミリモル)の2-アミノブリンに代えた他は、実施例1と全く同様にして、(S)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルピロリジニル-2-メチル) -ブリンを精製した。尚、その収率は57.9%、移動率( $R_f$  値)は0.78( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=9:1$ )で、FAB-MASSの値は374(M+1)であった。また、表4に表された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。

#### 【0079】

【表4】

<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (ppm)
1.32-1.41 (2H, m, Hc)	20.92 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.51-1.62 (2H, m, Hd)	23.13 (Cd)
2.40 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	28.33 (Cc)
3.11-3.18 (1H, m, He)	46.20 (Ca)
3.28-3.35 (1H, m, He)	48.94 (Ce)
4.00-4.03 (1H, m, Hb)	58.34 (Cb)
4.12-4.17 (1H, m, Ha)	127.43 (Ph-C)
4.26-4.31 (1H, m, Ha)	129.81 (Ph-C)
6.55 (1H, s, NH <sub>2</sub> )	133.41 (Ph-C)
7.42-7.44 (2H, d, Ph-H)	143.51 (Ph-C)
7.74-7.76 (2H, d, Ph-H)	126.64 (Purine-C)
8.02 (1H, s, Purine-H)	142.87 (Purine-C)
8.58 (1H, s, Purine-H)	148.86 (Purine-C)
	153.25 (Purine-C)
	160.48 (Purine-C)

#### 【0080】実施例6.

[(R)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルピロリジニルメチル)-ブリン] の製造：

1. (R)-2-ヒドロキシピロリジンの合成(第1製造工程)：実施例2の第1製造工程と全く同様にして、薄黄色でオイル状の(R)-2-ヒドロキシピロリジンを合成した。尚、その収率は90%で、移動率( $R_f$  値)は0.47(n-ブタノール:酢酸:水=6:2:2)であった。また、上記精製物の構造式を確認するために測定した<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$ (ppm)/D<sub>2</sub>O)及び<sup>13</sup>C-NMR( $\delta$ (ppm)/D<sub>2</sub>O)の結果は表5で示した通りである。

#### 【0081】

【表5】

<sup>1</sup> H-NMR(D <sub>2</sub> O) $\delta$ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(D <sub>2</sub> O) $\delta$ (ppm)
1.33-1.41 (1H, m, Hc)	25.36 (Cd)
1.69-1.76 (2H, m, Hd)	28.28 (Cc)
1.82-1.88 (1H, m, Hc)	46.19 (Ce)
2.76-2.88 (2H, m, He)	59.77 (Cb)

3.11-3.18 (1H, m, Hb)	65.37 (Ca)
3.50-3.52 (2H, m, Ha)	
4.83 (1H, s, Hf)	

【0082】2. (R)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルピロリジンの合成  
(第2製造工程)：実施例2の第2製造工程と全く同様にして、白色結晶の(R)-N-バラトルエンスルホニル-2-バラトルエンスルホニルオキシメチルピロリジンを合成した。尚、その収率は77.3%で、移動率( $R_f$  値)は0.31(酢酸:n-ヘキサン=1:3)であった。また、上記精製物の構造式を確認するために測定した<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) 及び<sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) の結果は表6で示した通りである。

## 【0083】

【表6】

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm)    <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm)

1.53-1.66 (2H, m, Hc)	21.45 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.77-1.90 (2H, m, Hd)	21.69 (Ph-CH <sub>3</sub> )
2.43 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	23.67 (Cc)
2.47 (3H, s, Ph-H <sub>3</sub> )	28.55 (Cd)
3.00-3.07 (1H, m, He)	49.34 (Ce)
3.36-3.42 (1H, m, He)	57.68 (Cb)
3.72-3.77 (1H, m, Hb)	71.49 (Ca)
3.93-3.98 (1H, m, Ha)	121.58 (Ph-C)
4.23-4.27 (1H, m, Ha)	128.03 (Ph-C)
7.30-7.83 (8H, d, Ph-H)	129.81 (Ph-C) 129.99 (Ph-C) 132.61 (Ph-C) 133.52 (Ph-C) 143.89 (Ph-C) 145.06 (Ph-C)

【0084】3. (R)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルピロリジニル-2-メチル)一ブリンの合成  
(第3製造工程)：原料の80.3mg(0.54ミリモル)の2,6-ジアミノブリンを72.5mg(0.54ミリモル)の2-アミノブリンに代えた他は、実施例2の第3製造工程と全く同様にして、(S)-2-アミノ-9-(N-バラトルエンスルホニルピロリジニル-2-メチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は61.0%、移動率( $R_f$  値)は0.78( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=9:1$ )で、FAB-MASSの値は373(M+1)であった。また、表7に表された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。

## 【0085】

【表7】

<sup>1</sup> H-NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm)
1.32-1.41 (2H, m, Hc)	20.92 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.51-1.62 (2H, m, Hd)	23.14 (Cd)
2.40 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	28.33 (Cc)
3.12-3.18 (1H, m, He)	46.20 (Ca)
3.28-3.34 (1H, m, He)	48.96 (Ce)
4.01-4.03 (1H, m, Hb)	58.32 (Cb)
4.12-4.17 (1H, m, Ha)	127.43 (Ph-C)
4.26-4.31 (1H, m, Ha)	129.83 (Ph-C)
6.55 (1H, s, NH <sub>2</sub> )	133.36 (Ph-C)
7.42-7.44 (2H, d, Ph-H)	143.52 (Ph-C)
7.74-7.77 (2H, d, Ph-H)	126.63 (Purine-C)
8.02 (1H, s, Purine-H)	142.87 (Purine-C)
8.58 (1H, s, Purine-H)	148.86 (Purine-C) 153.25 (Purine-C) 160.48 (Purine-C)

## 【0086】実施例7.

(S)-9-(N-バラトルエンスルホニルピロリジニルメチル)一アデニンの合成：原料の2-アミノブリンをアデニンに代えた他は、実施例1と全く同様にして、(S)-9-(N-バラトルエンスルホニルピロリジニルメチル)一アデニンを精製した。尚、その収率は56%、移動率( $R_f$  値)は0.61( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=9:1$ )であった。また、表8に表された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。尚、該化合物の旋光度 $[\alpha]^{27}$ は-105.6°(DMSO)で、FAB-MASSの値は373(M+1)であった。

## 【0087】

【表8】

<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
1.24-1.29 (1H, m, Hd)	21.56 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.36-1.41 (1H, m, Hd)	23.87 (Cd)
1.63-1.69 (1H, m, Hc)	29.21 (Cc)
1.71-1.79 (1H, m, Hc)	47.66 (Ce)
2.45 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	49.71 (Ca)
3.11-3.29 (1H, m, He)	59.66 (Cb)
3.31-3.35 (1H, m, He)	127.72 (Ph-C)
3.95-3.99 (1H, m, Hb)	130.08 (Ph-C)
4.52-4.53 (2H, m, Ha)	133.27 (Ph-C)
6.70 (2H, s, NH <sub>2</sub> )	144.42 (Ph-C)
7.36-7.38 (2H, d, Ph-H)	118.73 (Purine-C)
7.73-7.75 (2H, d, Ph-H)	141.86 (Purine-C)
8.14 (1H, s, Purine-H)	150.16 (Purine-C)
8.30 (1H, s, Purine-H)	152.94 (Purine-C)
	155.83 (Purine-C)

## 【0088】実施例8.

(R)-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル) -アデニンの合成：原料の2-アミノブリンをアデニンに代えた他は、実施例2と全く同様にして、(R)-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル) -アデニンを精製した。尚、その収率は45.3%、移動率( $R_f$  値)は0.61 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=9:1$ )であった。また、表9に表された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。尚、該化合物の旋光度 $[\alpha]$  <sup>27</sup>は-104.3° (DMSO)で、FAB-MASSの値は373(M+1)であった。

## 【0089】

## 【表9】

<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
1.17-1.22 (1H, m, Hd)	21.58 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.33-1.38 (1H, m, Hd)	23.81 (Cd)
1.60-1.65 (1H, m, Hc)	29.19 (Cc)
1.79-1.84 (1H, m, Hc)	47.59 (Ce)
2.45 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	49.60 (Ca)
2.62-3.11 (1H, m, He)	59.60 (Cb)
3.29-3.34 (1H, m, He)	127.69 (Ph-C)
3.91-3.94 (1H, m, Hb)	129.92 (Ph-C)
4.48-4.58 (2H, m, Ha)	133.39 (Ph-C)
6.07 (2H, s, NH <sub>2</sub> )	144.09 (Ph-C)
7.36-7.38 (2H, d, Ph-H)	119.22 (Purine-C)
7.73-7.75 (2H, d, Ph-H)	141.77 (Purine-C)
8.14 (1H, s, Purine-H)	150.53 (Purine-C)
8.30 (1H, s, Purine-H)	153.07 (Purine-C)
	155.63 (Purine-C)

## 【0090】実施例9.

(S)-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル) -ブリンの合成：原料の2-アミノブリンを6-クロロブリンに代えた他は、実施例1と全く同様にして、(S)-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル) -ブリンを精製した。尚、その収率は13.3%、移動率( $R_f$  値)は0.59 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=99.5:0.5$ )であった。又、表10に表された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。尚、FAB-MASSの値は393(M+1)であった。

## 【0091】

## 【表10】

<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
1.16-1.27 (1H, m, Hd)	21.58 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.33-1.45 (1H, m, Hd)	23.83 (Cd)
1.69-1.73 (2H, m, Hc)	29.33 (Cc)
2.45 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	48.15 (Ce)
3.09-3.15 (1H, m, He)	49.56 (Ca)
3.31-3.35 (1H, m, He)	59.25 (Cb)
3.96-3.99 (1H, m, Hb)	127.67 (Ph-C)
4.61-4.63 (2H, m, Ha)	129.99 (Ph-C)
7.34-7.36 (2H, d, Ph-H)	133.25 (Ph-C)
7.72-7.74 (2H, d, Ph-H)	144.29 (Ph-C)
8.39 (1H, s, Purine-H)	131.33 (Purine-C)
8.75 (1H, s, Purine-H)	146.47 (Purine-C)
	151.15 (Purine-C)
	151.99 (Purine-C)
	152.38 (Purine-C)

## 【0092】実施例10.

(S)-2-アミノ-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンの合成：原料の2-アミノブリンを2-アミノ-6-クロロブリンに代えた他は、実施例1と全く同様にして、(S)-2-アミノ-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は50.7%、移動率( $R_f$ 値)は0.51( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=9:1$ )であった。また、表11に表された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。尚、FAB-MASSの値は408(M+1)であった。

## 【0093】

【表11】

<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
1.22-1.29 (1H, m, Hd)	21.58 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.33-1.46 (1H, m, Hd)	23.85 (Cd)
1.58-1.69 (1H, m, Hc)	29.22 (Cc)
1.71-1.78 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	47.60 (Ce)
2.44 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	49.51 (Ca)
3.07-3.13 (1H, m, He)	59.25 (Cb)
3.31-3.37 (1H, m, He)	127.63 (Ph-C)
3.90-3.94 (1H, m, Hb)	129.94 (Ph-C)
4.35-4.46 (2H, m, Ha)	133.36 (Ph-C)
5.33 (2H, s, NH <sub>2</sub> )	143.45 (Ph-C)
7.34-7.36 (2H, d, Ph-H)	124.88 (Purine-C)
7.74-7.76 (2H, d, Ph-H)	144.16 (Purine-C)
7.99 (1H, s, Purine-H)	151.33 (Purine-C)
	154.30 (Purine-C)
	159.20 (Purine-C)

## 【0094】実施例11.

(S)-2-アミノ-6-メトキシ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンの合成：原料の2-アミノブリンを2-アミノ-6-メトキシブリンに代えた他は、実施例1と全く同様にして、(S)-2-アミノ-6-メトキシ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は46.5%、移動率( $R_f$ 値)は0.53( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=9:1$ )であった。また、表12に表された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。尚、FAB-MASSの値は404(M+1)であった。

## 【0095】

【表12】

<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
1.20-1.29 (1H, m, Hd)	21.56 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.34-1.42 (1H, m, Hd)	23.77 (Cd)
1.51-1.60 (1H, m, Hc)	29.08 (Cc)
1.74-1.81 (1H, s, Hc)	47.38 (Ca)
2.44 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	49.51 (Ce)
3.03-3.09 (1H, m, He)	53.91 (OCH <sub>3</sub> )
3.31-3.36 (1H, m, He)	59.25 (Cb)
3.88-3.92 (1H, m, Hb)	127.65 (Ph-C)
4.08 (3H, s, OCH <sub>3</sub> )	129.88 (Ph-C)
4.30-4.46 (2H, m, Ha)	133.52 (Ph-C)
4.95 (2H, s, NH <sub>2</sub> )	144.00 (Ph-C)
7.33-7.35 (2H, d, Ph-H)	115.23 (Purine-C)
7.75-7.77 (2H, d, Ph-H)	140.36 (Purine-C)
7.81 (1H, s, Purine-H)	154.26 (Purine-C)
	159.42 (Purine-C)
	161.67 (Purine-C)

## 【0096】実施例12.

(R)-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンの合成：原料の2-アミノブリンを6-クロロブリンに代えた他は、実施例1と全く同様にして、(R)-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は26.8%、移動率( $R_f$  値)は0.59 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=99.5:0.5$ )であった。又、表13に表された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。尚、FAB-MASSの値は393(M+1)であった。

## 【0097】

## 【表13】

<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
1.15-1.26 (1H, m, Hd)	21.58 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.35-1.44 (1H, m, Hd)	23.81 (Cd)
1.63-1.78 (2H, m, Hc)	29.32 (Cc)
2.45 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	48.13 (Ce)
3.10-3.15 (1H, m, He)	49.56 (Ca)
3.30-3.35 (1H, m, He)	59.24 (Cb)
3.96-3.99 (1H, m, Hb)	127.65 (Ph-C)
4.61-4.63 (2H, m, Ha)	129.97 (Ph-C)
7.34-7.36 (2H, d, Ph-H)	133.17 (Ph-C)
7.72-7.74 (2H, d, Ph-H)	144.29 (Ph-C)
8.39 (1H, s, Purine-H)	131.29 (Purine-C)
8.75 (1H, s, Purine-H)	146.47 (Purine-C)
	151.13 (Purine-C)
	151.99 (Purine-C)
	152.36 (Purine-C)

## 【0098】実施例13.

(R)-2-アミノ-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンの合成：原料の2-アミノブリンを2-アミノ-6-クロロブリンに代えた他は、実施例2と全く同様にして、(R)-2-アミノ-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は47.3%、移動率( $R_f$  値)は0.51 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=9:1$ )であった。また、表14に表された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。尚、FAB-MASSの値は408(M+1)であった。

## 【0099】

## 【表14】

<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
1.22-1.33 (1H, m, Hd)	21.58 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.37-1.46 (1H, m, Hd)	23.87 (Cd)
1.58-1.67 (1H, m, Hc)	29.22 (Cc)
1.71-1.77 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	47.62 (Ce)
2.45 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	49.51 (Ca)
3.06-3.13 (1H, m, He)	59.27 (Cb)
3.31-3.37 (1H, m, He)	127.65 (Ph-C)
3.89-3.93 (1H, m, Hb)	129.94 (Ph-C)
4.38-4.43 (2H, m, Ha)	133.41 (Ph-C)
5.18 (2H, s, NH <sub>2</sub> )	143.43 (Ph-C)
7.34-7.36 (2H, d, Ph-H)	124.98 (Purine-C)
7.74-7.76 (2H, d, Ph-H)	144.16 (Purine-C)
7.99 (1H, s, Purine-H)	151.43 (Purine-C) 154.28 (Purine-C) 159.12 (Purine-C)

## 【0100】実施例14.

(R)-2-アミノ-6-メトキシ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンの合成：原料の2-アミノブリンを2-アミノ-6-メトキシブリンに代えた他は、実施例2と全く同様にして、(R)-2-アミノ-6-メトキシ-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は50.2%、移動率( $R_f$  値)は0.53 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=9:1$ )であった。また、表15に表された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。尚、FAB-MASSの値は404(M+1)であった。

## 【0101】

## 【表15】

<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
1.21-1.30 (1H, m, Hd)	21.54 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.34-1.42 (1H, m, Hd)	23.77 (Cd)
1.51-1.60 (1H, m, Hc)	29.06 (Cc)
1.74-1.81 (1H, s, Hc)	47.38 (Ca)
2.44 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	49.51 (Ce)
3.03-3.09 (1H, m, He)	53.90 (OCH <sub>3</sub> )
3.31-3.36 (1H, m, He)	59.45 (Cb)
3.88-3.92 (1H, m, Hb)	127.65 (Ph-C)
4.08 (3H, s, OCH <sub>3</sub> )	129.88 (Ph-C)
4.30-4.46 (2H, m, Ha)	133.50 (Ph-C)
4.97 (2H, s, NH <sub>2</sub> )	144.00 (Ph-C)
7.33-7.35 (2H, d, Ph-H)	115.21 (Purine-C)
7.75-7.77 (2H, d, Ph-H)	140.34 (Purine-C)
7.81 (1H, s, Purine-H)	154.24 (Purine-C) 159.44 (Purine-C) 161.65 (Purine-C)

## 【0102】実施例15.

(S)-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンの合成：原料の2-アミノブリンをブリンに代えた他は、実施例1と全く同様にして、(S)-9-(N-バラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は50.3%、移動率( $R_f$  値)は0.55 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=95:5$ )で、FAB-MASSの値は358(M+1)であった。また、表16に示された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。

## 【0103】

## 【表16】

<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
1.21-1.28 (1H, m, Hd)	21.22 (Ph-CH <sub>3</sub> )	1.17-1.26 (1H, m, Hd)	21.38 (Ph-CH <sub>3</sub> )
1.37-1.43 (1H, m, Hd)	23.42 (Cd)	1.36-1.41 (1H, m, Hd)	23.58 (Cd)
1.65-1.79 (2H, m, Hc)	28.99 (Cc)	1.65-1.80 (2H, m, Hc)	29.16 (Cc)
2.45 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	47.19 (Ca)	2.45 (3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	47.34 (Ca)
2.88-3.16 (1H, m, He)	49.26 (Ce)	3.08-3.14 (1H, m, He)	49.40 (Ce)
3.31-3.37 (1H, m, He)	58.97 (OCH <sub>3</sub> )	3.30-3.36 (1H, m, He)	59.17 (OCH <sub>3</sub> )
4.00-4.03 (1H, m, Hb)	127.29 (Ph-C)	3.96-4.01 (1H, m, Hb)	127.48 (Ph-C)
4.58-4.69 (2H, m, Ha)	129.63 (Ph-C)	4.58-4.68 (2H, m, Ha)	129.78 (Ph-C)
7.35-7.37 (2H, d, Ph-H)	133.87 (Ph-C)	7.35-7.37 (2H, d, Ph-H)	133.09 (Ph-C)
7.73-7.75 (2H, d, Ph-H)	133.38 (Ph-C)	7.73-7.76 (2H, d, Ph-H)	133.55 (Ph-C)
8.42 (1H, s, Purine-H)	143.88 (Purine-C)	8.40 (1H, s, Purine-H)	144.04 (Purine-C)
9.00 (1H, s, Purine-H)	146.31 (Purine-C)	8.99 (1H, s, Purine-H)	146.40 (Purine-C)
9.16 (1H, s, Purine-H)	148.18 (Purine-C)	9.16 (1H, s, Purine-H)	148.42 (Purine-C)
	151.58 (Purine-C)		151.74 (Purine-C)
	152.26 (Purine-C)		152.46 (Purine-C)

## 【0104】実施例16.

(R)-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニルメチル)一ブリンの合成：原料の2-アミノブリンをブリンに代えた他は、実施例2と全く同様にして、(R)-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニルメチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は50.3%、移動率( $R_f$ 値)は0.55 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=95:5$ )で、FAB-MASSの値は358(M+1)であった。また、表17に示された、該化合物のNMR測定結果によってその構造式が確認された。

## 【0105】

【表17】

## 【0106】実施例17.

(S)-2,6-ジクロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニルメチル)一ブリンの合成：原料の2-アミノブリンを2,6-ジクロロブリンに代えた他は、実施例1と全く同様にして、(S)-2,6-ジクロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニルメチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は23.0%、移動率( $R_f$ 値)は0.63 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=99.5:0.5$ )で、FAB-MASSの値は484(M+1)であった。

## 【0107】実施例18.

(S)-6-ヨード-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニルメチル)一ブリンの合成：原料の2-アミノブリンを6-ヨードブリンに代えた他は、実施例1と全く同様にして、(S)-6-ヨード-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニルメチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は23.0%、移動率( $R_f$ 値)は0.63 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=99.5:0.5$ )で、FAB-MASSの値は484(M+1)であった。

## 【0108】実施例19.

(S)-6-シアノ-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニルメチル)一ブリンの合成：原料の2-アミノブリンを6-シアノブリンに代えた他は、実施例1と全く同様にして、(S)-6-シアノ-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニルメチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は25.0%、移動率( $R_f$ 値)は0.62 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=9:1$ )で、FAB-MASSの値は383(M+1)であった。

## 【0109】実施例20.

(S)-6-ヒドロキシ-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニルメチル)一ブリンの合成：40mg(0.1m mol)の(S)-6-クロロ-9-(N-バラトルエンスルホニルーピロリジニルメチル)一ブリンを、1Nの塗酸中に加えて3時間還流した。反応終了後、40%のKOH水溶液で中和し

た後、ロータリー・エバボレーターによって濃縮した。次いで、アセトニトリルと水の混合溶媒(1:1)を用いてHPLCで精製し、(S)-6-ヒドロキシ-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンを合成した。収率は58%であった。

【0110】実施例21。

(S)-2-アミノ-6-ヒドロキシ-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンの合成：原料の(S)-6-クロロ-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンを(S)-6-ヒドロキシ-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンに代えた他は、実施例20と全く同様にして、(S)-2-アミノ-6-ヒドロキシ-9-(N-パラトルエンスルホニルビロリジニルメチル)一ブリンを精製した。尚、その収率は65%であった。

【0111】実施例22。

抗HIV試験：HIV-1（ヒトエイズウイルス株（IIB））に感染させた、 $1 \times 10^4$ 個の白血球の増殖細胞(MT-4細胞)と非感染のMT-4細胞を、種々の濃度のサンプル1、2及び3と共に、それぞれ96穴のマイクロプレートの各穴に加え、37°CのCO<sub>2</sub>インキュベーター中で5日間培養した。各穴中に含まれる内容物から、マイクロプレート上の穴を、以下の4種に類別することができる。

A：HIVに感染したMT-4細胞のみ

B：HIVに感染させていないMT-4細胞のみ

C：HIVに感染したMT-4細胞と本発明の抗HIV剤

D：HIVに感染させていないMT-4細胞と本発明の抗HIV剤

【0112】これらの培養細胞に、3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウムプロマイド（以下「MTT」と略す）を加え、更に、2時間培養を続けた。この間に、生細胞に取り込まれたMTTは、細胞中のミトコンドリアが有する酵素によって還元され、青紫色の水に不溶性の色素(formazan)を形成した。

【0113】次いで、5%のポリエチレンギリコールアルキルフェニルエーテル（Triton X-100：シグマ社製の商品名）を含む塩酸酸性2-ブロビルアルコール溶液を添加して、前記生成した色素を可溶化させ、595nmにおける特異的吸光度と655nmにおける特異的吸光度をマイクロプレート・リーダー(BIORADモデル3550)により測定し、前記した4組の培養細胞A～Dにおける吸光度の差(ODa、ODb、ODc及びODd)を求めた。

【0114】得られた数値から、下記に表される式を用いてサンプル1、2及び3の抗HIVアッセイを表す、50%細胞死阻止濃度(EC<sub>50</sub>値)及び50%細胞毒性濃度(CC<sub>50</sub>値)並びに治療係数SI値(SI値=CC

<sub>50</sub>値/EC<sub>50</sub>値)を算出した結果は、表18に示した通りである。

$$EC_{50} = (OD_b - OD_c) / (OD_b - OD_a)$$

$$CC_{50} = (OD_b - OD_d) / (OD_b - OD_a)$$

【0115】

【表18】

サンプル番号	EC <sub>50</sub> (μg/ml)	CC <sub>50</sub> (μg/ml)	治療係数SI値 (EC <sub>50</sub> /CC <sub>50</sub> )
実施例 1	6.1	331.6	54
実施例 2	--	226.8	—
実施例 3	13.5	196.5	15
実施例 4	12.8	>100.0	>7.8
実施例 5	5.9	>100.0	>16.9
実施例 6	>20.0	20.0	>1.0
実施例 7	>80	80	>1.0
実施例 8	>120	>100	<0.8
実施例 9	>50	50	1.0
実施例 10	>25	80	3.2
実施例 11	>30	33	1.1
実施例 12	>100	55	<0.55
実施例 13	80	>100	<1.3
実施例 14	72	>100	<1.4
実施例 15	>100	80	>0.8
実施例 16	>100	65	>0.65
実施例 17	>30	33	>1.1
実施例 18	>30	35	>1.2
実施例 19	>20	20	>1.0
実施例 20	>100	>100.0	<1.0
実施例 21	25	>100	>4.0

【0116】表18から明らかなように、実施例1、3、4及び5では、EC<sub>50</sub>値(MTTアッセイ)がそれぞれ6.1 μg/ミリリットル、13.5 μg/ミリリットル、12.8 μg/ミリリットル及び5.9 μg/ミリリットルという低濃度で抗HIV効果を示したことから、AIDSやARCの治療薬として有効であることが分かった。更に、実施例2は活性が弱く、EC<sub>50</sub>値こそ示さなかったが、50 μg/ミリリットル付近でEC<sub>50</sub>(HIV感染細胞を未投薬時より30%だけ回復させる効果)を示す穏やかな効果を持っていた。

【0117】実施例23。

錠剤の製造：活性成分をボビドンの溶液で湿式粒化した後ステアリン酸マグネシウムを加えて圧縮することにより、下記表19に示した成分を有する錠剤A及びBを調製した。

【表19】

成分	Aの組成 (mg/錠)	Bの組成 (mg/錠)
活性成分	250	250
乳糖	210	27
ポビドン	15	10
グリコール 酸デンプンナトリウム	20	10
ステアリン 酸マグネシウム	5	3
デンブン	—	90

\*: 株式会社日本薬局方の商品名

【0118】実施例24.

カプセル製剤の製造：表20に示す成分を混合し、二部分硬質ゼラチンカプセルに詰めることによりカプセル製剤C及びDを調製した。

【表20】

成分	カプセルCの組成 (mg/錠)	カプセルDの組成 (mg/錠)
活性成分	240	250
乳糖	133	—
グリコール 酸デンプンナトリウム	25	—
ステアリン 酸マグネシウム	2	—
レシチン	—	100
落花生油	—	100

【0119】実施例25.

注射用製剤の製造：活性成分0.2gを、発熱物質を含

フロントページの続き

(72) 発明者 村上 邦睦

山口県岩国市飯田町2-8-1 日本製紙

株式会社岩国技術研究所内

まないリン酸塩緩衝液(pH7.0)に35~40℃の温度下で溶かし、更に全体が10mlとなるまで前記緩衝液を補充した後、無菌ミクロボアフィルターを通して無菌の10ml黄褐色ガラス瓶(型1)中に濾過し、無菌の蓋及びオーバーシールを用いて封じ、注射用製剤Eを調製した。

【0120】実施例26.

シロップ用製剤の製造：安息香酸ナトリウム10mgを純水2mlに溶かし、次いでソルビトール溶液1500mg、活性成分220mgを加えた。これと別個に、グリセリン200mgにシクロデキストリン70mgを分散させた溶液を調製した。これら二つの溶液を混合し、全体量が5.0mlとなるまで純水を補充した後、無菌化保存してシロップ用製剤Fを調製した。

1997:510182 Document No. 127:109153 Preparation of purine nucleoside analogs as antiviral agents.  
Miyawaki, Shoichi; Fujii, Yuji; Kojima, Eiji; Murakami, Kunimutsu (Jujo Paper Mfg. Co., Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP09169758 A2 970630 Heisei, 23 pp. (Japanese). CODEN: JKXXAF. APPLICATION: 96JP-0274272 960925. PRIORITY: 95JP-0294911 951018.

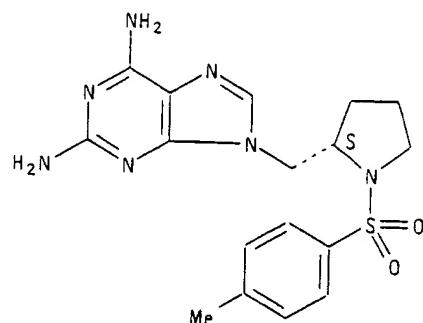
IT    \*\*\*183386-29-0P\*\*\*    \*\*\*183386-35-8P\*\*\*    \*\*\*183428-37-7P\*\*\*    \*\*\*183428-  
38-8P\*\*\*    \*\*\*183428-39-9P\*\*\*    \*\*\*183428-40-2P\*\*\*    \*\*\*183428-41-3  
P\*\*\*    \*\*\*183428-42-4P\*\*\*    \*\*\*183428-46-8P\*\*\*    \*\*\*183428-47-9  
P\*\*\*    \*\*\*183428-48-0P\*\*\*    \*\*\*183428-49-1P\*\*\*    \*\*\*183428-50-4P\*\*\*  
\*\*\*183428-51-5P\*\*\*    \*\*\*192523-48-1P\*\*\*    \*\*\*192523-50-5P\*\*\*    \*\*\*192523-53-8  
P\*\*\*    \*\*\*192523-54-9P\*\*\*    \*\*\*192523-55-0P\*\*\*    \*\*\*192523-56-1P\*\*\*  
\*\*\*192523-57-2P\*\*\*

(prepn. of purine nucleoside analogs as anti-virus agents)

RN    183386-29-0 ZCPLUS

CN    Pyrrolidine, 2-[(2,6-diamino-9H-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (S)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry. Rotation (-).

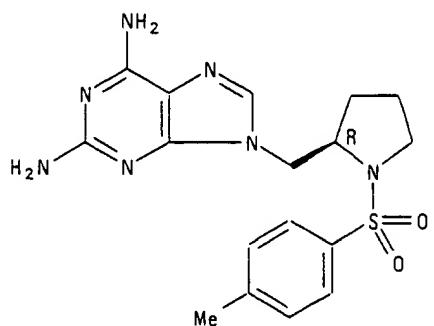


RN    183386-35-8 ZCPLUS

CN    Pyrrolidine, 2-[(2,6-diamino-9H-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (R)- (9CI) (CA INDEX NAME)

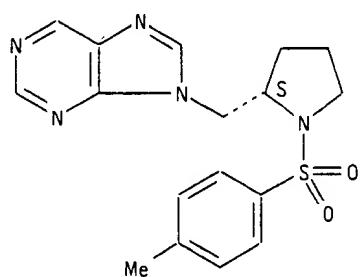
Absolute stereochemistry. Rotation (+).

RN 183386-35-8 ZCPLUS



RN 183428-37-7 ZCPLUS

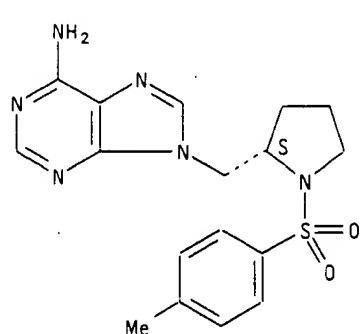
CN Pyrrolidine, 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-2-(9*H*-purin-9-ylmethyl)-, (*S*)- (9CI) (CA INDEX NAME)  
Absolute stereochemistry.



RN 183428-38-8 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(6-amino-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*S*)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry. Rotation (-).

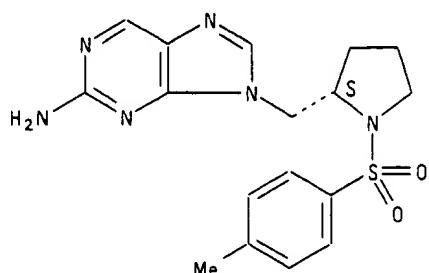


RN 183428-39-9 ZCPLUS

RN 183428-39-9 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(2-amino-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*S*)- (9CI) (CA INDEX NAME)

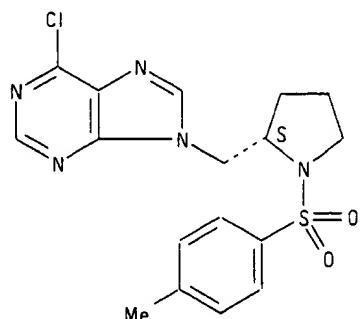
Absolute stereochemistry.



RN 183428-40-2 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(6-chloro-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*S*)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

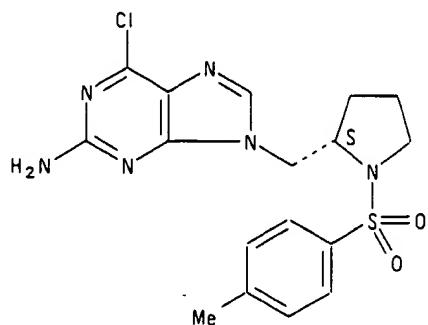


RN 183428-41-3 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(2-amino-6-chloro-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*S*)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

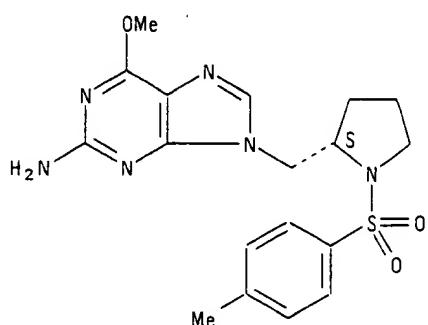
RN 183428-41-3 ZCPLUS



RN 183428-42-4 ZCPLUS

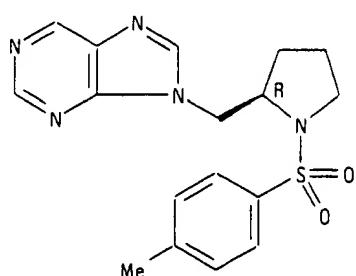
CN Pyrrolidine, 2-[{2-amino-6-methoxy-9H-purin-9-yl}methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (S)- (9CI)  
(CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



RN 183428-46-8 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-2-(9H-purin-9-ylmethyl)-, (R)- (9CI) (CA INDEX NAME)  
Absolute stereochemistry.

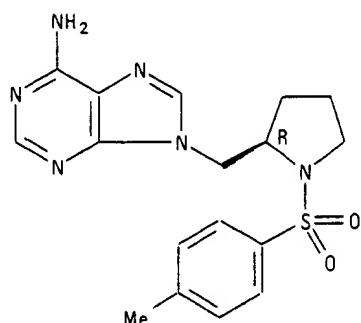


RN 183428-47-9 ZCPLUS

RN 183428-47-9 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(6-amino-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*R*)- (9CI) (CA  
INDEX NAME)

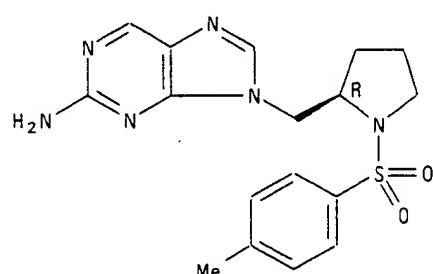
Absolute stereochemistry. Rotation (-).



RN 183428-48-0 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(2-amino-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*R*)- (9CI) (CA  
INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

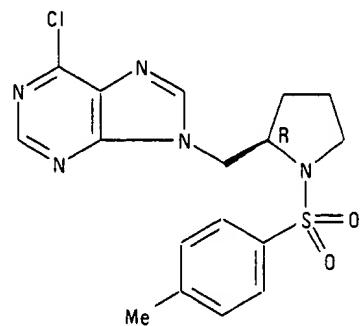


RN 183428-49-1 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(6-chloro-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*R*)- (9CI) (CA  
INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

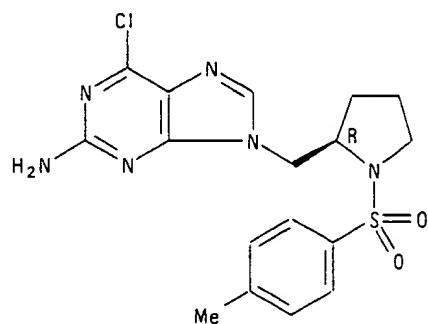
RN 183428-49-1 ZCPLUS



RN 183428-50-4 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(2-amino-6-chloro-9H-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*R*)- (9CI)  
(CA INDEX NAME)

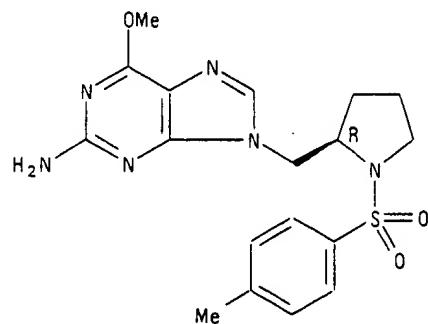
Absolute stereochemistry.



RN 183428-51-5 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(2-amino-6-methoxy-9H-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*R*)- (9CI)  
(CA INDEX NAME)

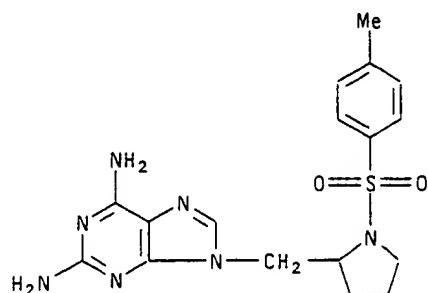
Absolute stereochemistry.



RN 192523-48-1 ZCPLUS

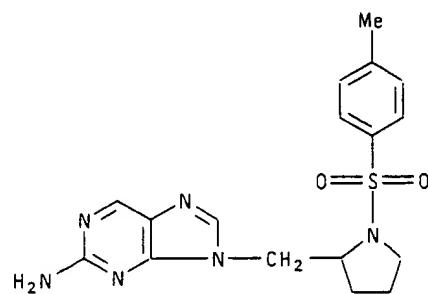
RN 192523-48-1 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(2,6-diamino-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 192523-50-5 ZCPLUS

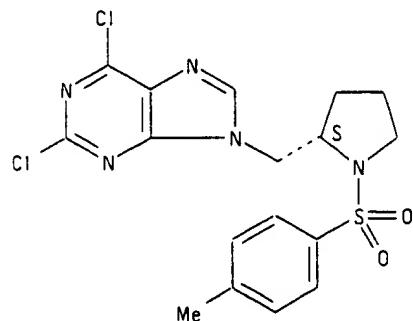
CN Pyrrolidine, 2-[(2-amino-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 192523-53-8 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(2,6-dichloro-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*S*)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

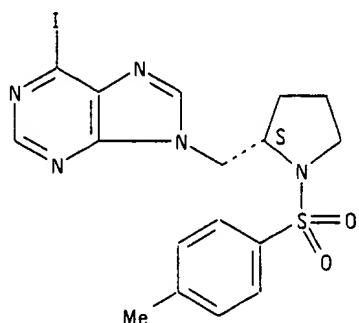


RN 192523-54-9 ZCPLUS

RN 192523-54-9 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(6-iodo-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*S*)- (9CI) (CA INDEX NAME)

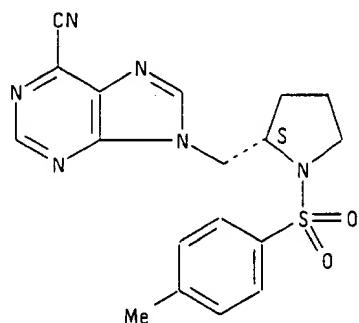
Absolute stereochemistry.



RN 192523-55-0 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(6-cyano-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*S*)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

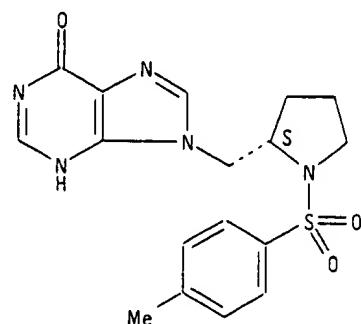


RN 192523-56-1 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(1,6-dihydro-6-oxo-9*H*-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (*S*)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

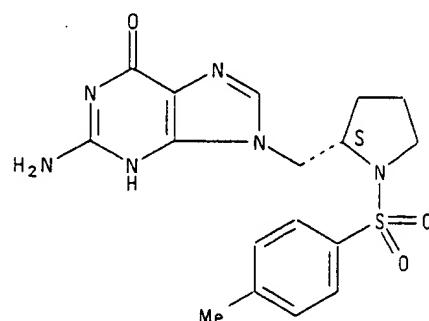
RN 192523-56-1 ZCPLUS



RN 192523-57-2 ZCPLUS

CN Pyrrolidine, 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (S)-  
(9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



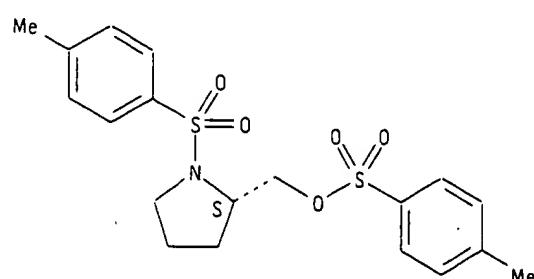
IT \*\*\*52682-03-8P\*\*\*     \*\*\*183386-56-3P\*\*\*     \*\*\*192523-58-3P\*\*\*

(prepn. of purine nucleoside analogs as anti-virus agents)

RN 52682-03-8 ZCPLUS

CN 2-Pyrrolidinemethanol, 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, 4-methylbenzenesulfonate (ester), (S)- (9CI)  
(CA INDEX NAME)

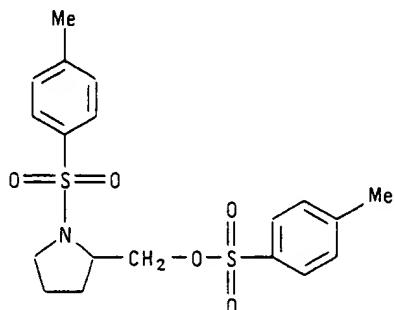
Absolute stereochemistry.



RN 52682-03-8 ZCPLUS

RN 183386-56-3 ZCPLUS

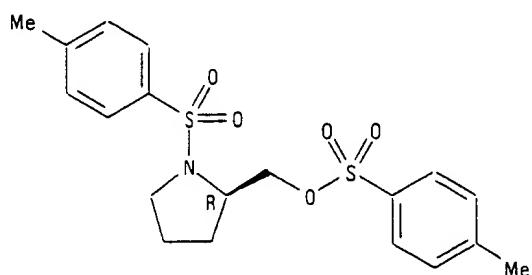
CN 2-Pyrrolidinemethanol, 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, 4-methylbenzenesulfonate (ester) (9CI) (CA INDEX NAME)



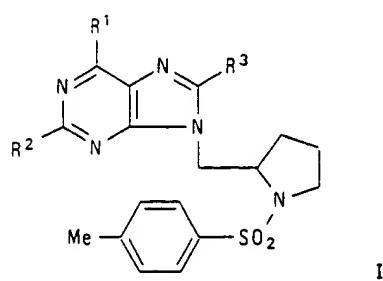
RN 192523-58-3 ZCPLUS

CN 2-Pyrrolidinemethanol, 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, 4-methylbenzenesulfonate (ester), (*R*)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



GI



AB The title compds. (I; R<sup>1</sup> = H, NH<sub>2</sub>, OH, halo, OMe; R<sup>2</sup> = H, NH<sub>2</sub>, halo; R<sup>3</sup> = H, NH<sub>2</sub>) are

RN 192523-58-3 ZCPLUS  
prep. I, possessing anti-HIV activity, are useful for prevention and treatment of AIDS.  
Thus, 2,6-diaminopurine was reacted with  
(S)-N-p-toluenesulfonyl-2-p-toluenesulfonyoxymethylpyrrolidine (prepn. given) in the presence of  
 $K_2CO_3$  and 18-crown-6 at  $80^\circ$  for 2 h in DHF to give 61.2% (S)-I ( $R^1 = R^2 = NH_2$ ,  $R^3 = H$ ), which showed SI (EC<sub>50</sub>/CC<sub>50</sub>) of 54 against HIV-1 when tested on MT-4 cells.

\*\*\*\*\*